

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/007437 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 275/54,
C07D 239/96, A61K 31/17, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006934

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Juni 2003 (30.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 31 371.7 11. Juli 2002 (11.07.2002) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am
Main (DE).

(72) Erfinder: DEFOSSA, Elisabeth; Scheidgraben 10, 65510
Idstein (DE). KADEREIT, Dieter; Johann Strauss-Strasse
18a, 65779 Kelkheim (DE). KLABUNDE, Thomas;
Liederbacher Str. 1, 65929 Frankfurt (DE). BURGER,
Hans-Joerg; 8 Lawndale Avenue, Morristown, NJ
07960 (US). HERLING, Andreas; Am Walberstück

5, 65520 Bad Camberg (DE). WENDT, Karl-Ulrich;
Wolfgangstrasse 21, 60433 Frankfurt (DE). VON ROED-
ERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE).
SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg 8, 63755
Alzenau (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

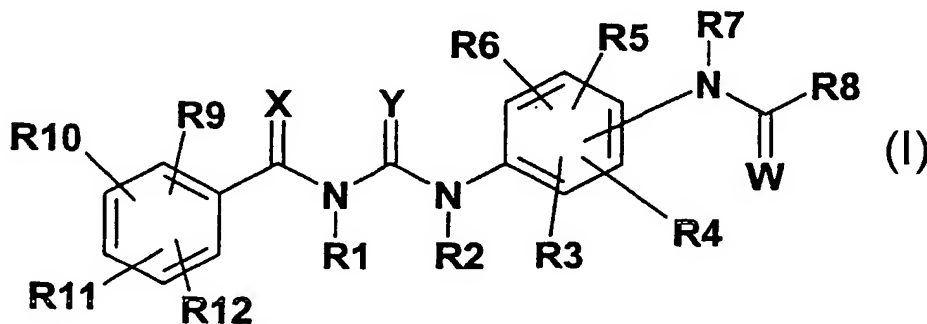
(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: UREA-SUBSTITUTED AND URETHANE-SUBSTITUTED ACYLUREAS, METHODS FOR THE PRODUCTION
THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: HARNSTOFF- UND URETHAN-SUBSTITUIERTE ACYLHARNSTOFFE, VERFAHREN ZU DEREN HER-
STELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to urea-substituted and urethane-substituted acylureas, to physiologically compatible salts thereof and to their physiologically functional derivatives. The invention thus relates to compounds of formula (I), wherein the radicals have the cited meanings. The invention also relates to the physiologically compatible salts of these compounds and to methods for the production thereof. The inventive compounds are suited for use, for example, as antidiabetics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Harnstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate. Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

WO 2004/007437 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Harnstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

5

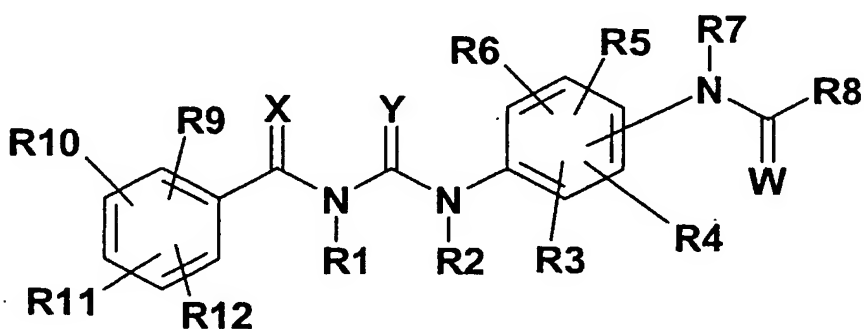
Die Erfindung betrifft Harnstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate.

In EP 0 221 847 sind strukturähnliche Verbindungen zur Schädlingsbekämpfung
10 beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2 möglich ist. Die Verbindungen sollen dazu eine merkliche Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

15

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20

I

worin bedeuten

W, X, Y unabhängig von einander O oder S;

25 R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-

- C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), (C₀-C₆)-Alkylen-N(R₁₄)(R₁₅), NH-COR₁₃, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann;
- R₁₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;
- R₁, R₂ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl oder N(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₂-C₆)-Alkynyl, COOR₁₃ oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR₁₃;
- R₃, R₄, R₅, R₆ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R₁₃ substituiert sein kann, OR₁₃, COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann, SO₂-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CO-Heteroalkyl, N(R₁₄)(R₁₅) oder Heteroalkyl;

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13;

R8 N(R18)(R19) oder OR20;
oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe –NH-CO-;

5 R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können und wobei Aryl
10 mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein
15 können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;
COOR13, CON-(R14)(R15), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert
20 sein kann;

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2
25 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

30 R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Aryl

mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

10

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R₆, R₇, X und R₈ gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R₆ H, Cl, CF₃, CH₃;

15

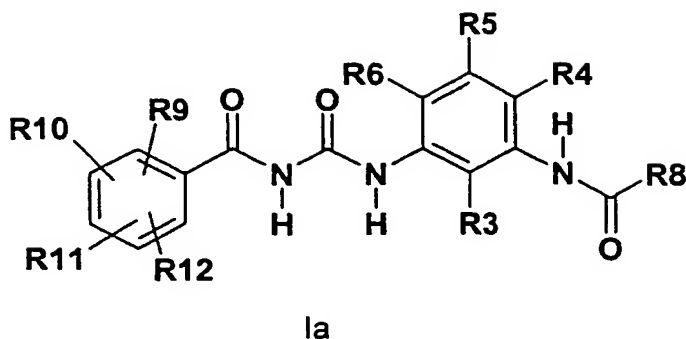
R₇ H;

X O;

20 Y O, S;

R₈ substituiertes oder unsubstituiertes NH-Phenyl.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia,



5 worin ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

- 10 R9 F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15),
- 15 (C₀-C₆)-Alkylen-N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;
- 20 R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl,
- 25 SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), (C₀-C₆)-Alkylen-

N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

5 R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

25 R6 F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃

oder OCF_3 substituiert sein kann, $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{-Aryl}$, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF_3 , OCF_3 , COOR13 oder $\text{CON}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15})$ substituiert sein kann, $\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15})$, COOR13, CO-Heteroalkyl, $\text{N}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15})$ oder Heteroalkyl;

R14, R15 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl mit $\text{N}(\text{R}_{13})_2$ substituiert sein kann, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkinyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkylen}$, $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-OCO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, CO-Phenyl, COO-Phenyl, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkenyl-phenyl}$, OH, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkenyl-phenyl}$ oder NH_2 ;

oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, $\text{N}(\text{R}_{16})(\text{R}_{17})$ oder $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sein kann;

R16, R17 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl mit $\text{N}(\text{R}_{13})_2$ substituiert sein kann, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkinyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkylen}$, $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-OCO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, CO-Phenyl, COO-Phenyl, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkenyl-phenyl}$, OH, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkenyl-phenyl}$ oder NH_2 ;

Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-$

Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R8 N(R18)(R19) oder OR20;

5 oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

COOR13, CON-(R14)(R15), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

25

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

30

R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze ,

wobei Verbindungen der Formel Ia ausgenommen sind, in denen die Reste R₆ und R₈ gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R₆ H, Cl, CF₃, CH₃;

R₈ substituiertes oder unsubstituiertes NH-Phenyl.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, worin ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R₉, R₁₀, R₁₁ unabhängig voneinander F, Cl;

R₁₂ H;

R₁₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander H, COOR₁₃;

- R6 F, Cl, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) sein können;
- R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann;
- Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;
- R8 N(R18)(R19) oder OR20;
- oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;
- R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein

können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

5 COOR₁₃, CON-(R₁₄)(R₁₅), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann;

oder die Reste R₁₈ und R₁₉ mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
10 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R₁₆)(R₁₇) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

15
R₂₀ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
20 (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl
25 substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze ,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R₆ und R₈
30 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R₆ H, Cl, CF₃, CH₃;

R8 substituiertes oder unsubstituiertes NH-Phenyl.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, in denen ein oder
5 mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R9, R10, R11 unabhängig von einander F oder Cl;

10 R12 H;

R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R1, R2 H;

15

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, COOR13;

R6 Cl, OCF₃, COOR13, N(R14)(R15), (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl,
wobei Alkyl, Alkenyl mehrfach mit F, COOR13 oder CON(R14)(R15)
20 substituiert sein können;

R14, R15 (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
25 5 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

R8 N(R18)(R19) oder OR20;

30 R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, wobei Alkyl
durch COOR13, N(R13)₂ oder Phenyl substituiert sein kann, (C₃-C₇)-
Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, (C₁-C₆)-

Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F substituiert sein kann, O-Phenyl, Phenyl, Pyridyl oder COOR₁₃ substituiert sein kann;

- 5 R₂₀ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl oder Phenyl, wobei Phenyl mit Cl oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- 10 Die Alkylreste in den Substituenten R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ oder R₂₀ können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

- Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I
15 auftreten, wie zum Beispiel COOR₁₃, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

- Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und
20 Mischungen davon.

- Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches
25 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,
30 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und

Calciumsalze), und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel

5 Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

10 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

15

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst

20 wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen
25 der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

30

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane,

intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und
5 dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

10

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in
15 einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-
20 meinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren
25 zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen
30 der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie
5 Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers
10 sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen
15 enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen
20 Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor.
25 Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

30 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten

geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit
5 kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit
10 den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend
15 aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S
20 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von
25 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und
30 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
15 Kombination mit einem PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536,
20 AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.
25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
10 einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
15 einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
20 einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
25 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

30 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A, et al. in: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-5 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-10 (2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-15 (2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. 20 humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin 25 agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

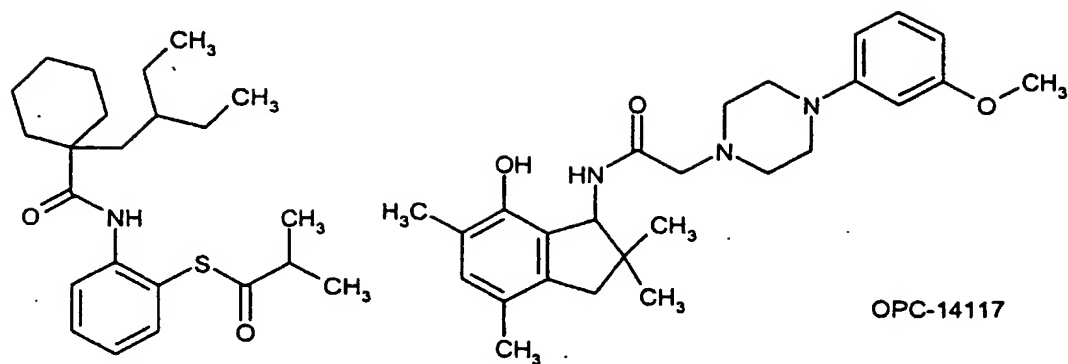
10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,

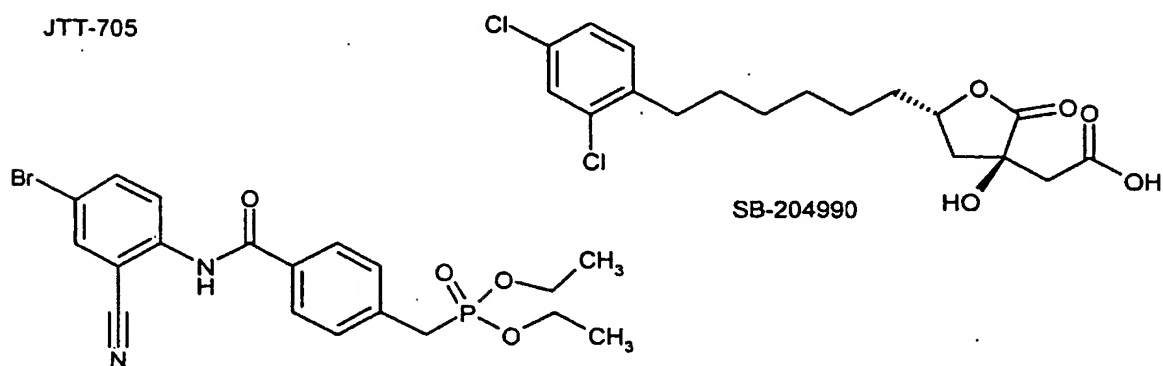
15 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von
20 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als

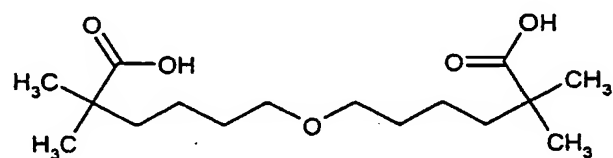
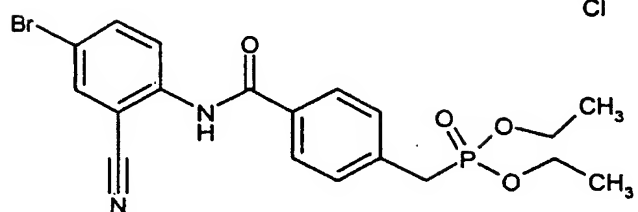
25 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



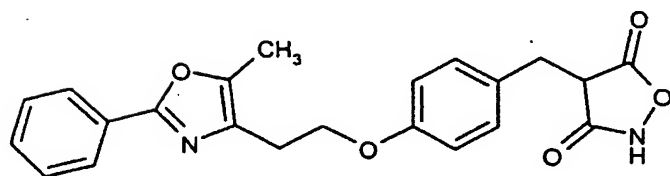
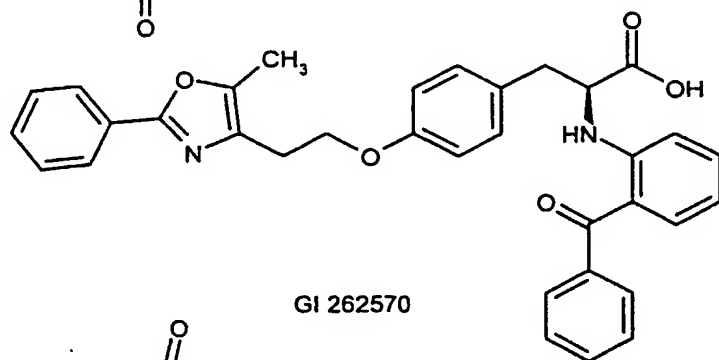
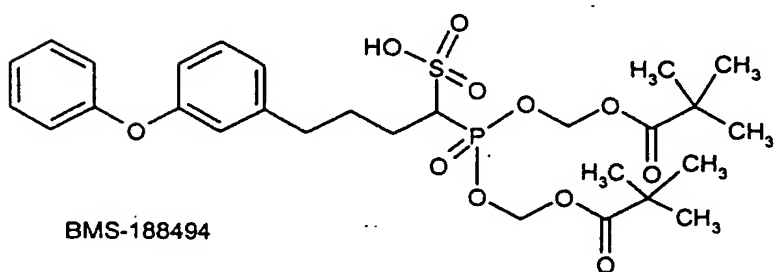
JTT-705



NO-1886



CI-1027

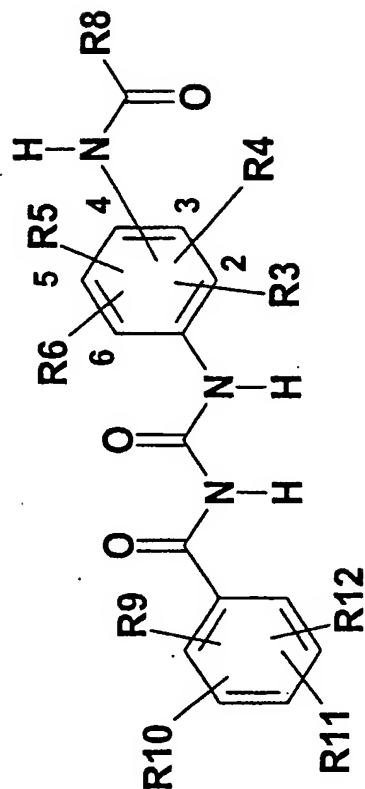


ITT-504

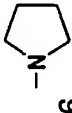
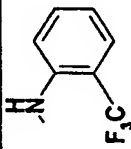
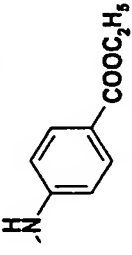
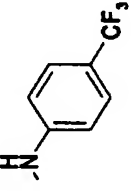
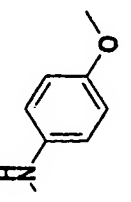
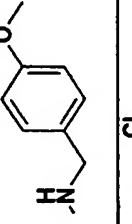
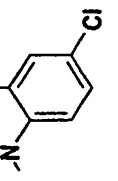
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

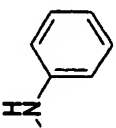
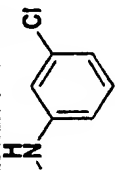

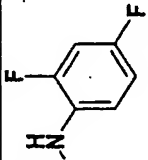
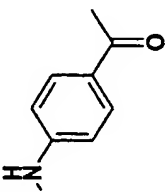
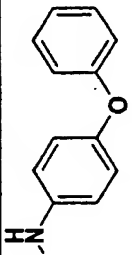
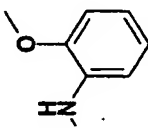
5

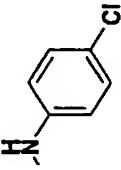
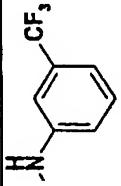
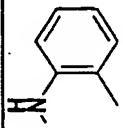
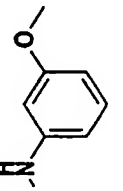
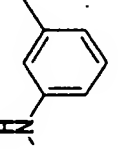
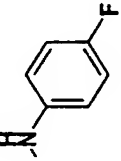
Tabelle 1: Beispiele der Formel I

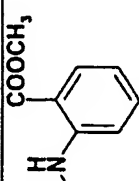
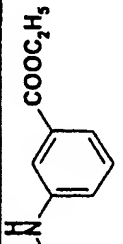
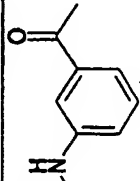
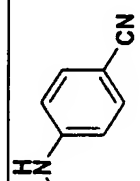
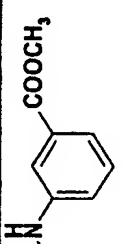
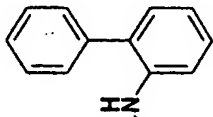
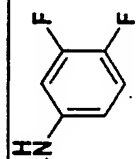


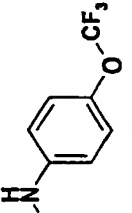
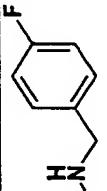
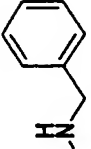

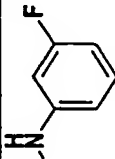
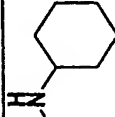
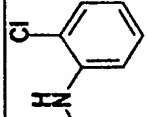
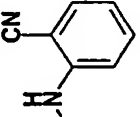
Bsp.	R9, R10, R11, R12	R3	R4	R5	R6	Verkn.	R8	MS
1	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHCH ₃	ok
2	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-COOC ₂ H ₅	5-H	6-OCH ₃	3	NHCH ₃	ok
3	2-Cl-4-F	2-H	3-COOH	4-H	5-H	6	OCH ₃	ok
4	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCF ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
5	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCF ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
6	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCF ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
7	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-N(CH ₃) ₂	3	NHC ₂ H ₅	ok

8	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NHC ₂ H ₅	ok
9	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	NHC ₂ H ₅	ok
10	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
11	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-COOC ₂ H ₅	5-H	6-OCH ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
12	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
13	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
14	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
15	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
16	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
17	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok

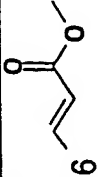
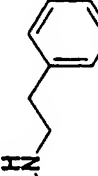
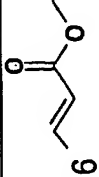
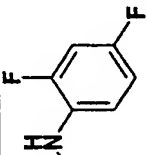
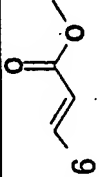
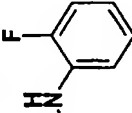
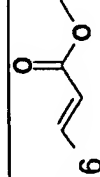
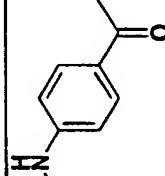
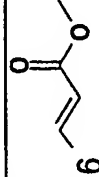
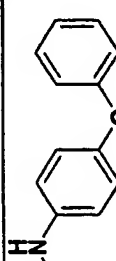
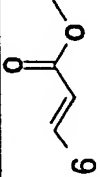
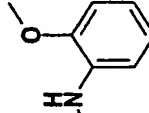
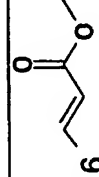
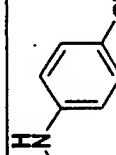
18	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHCH ₂ COOC ₂ H ₅	ok
19	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
20	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
21	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
22	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
23	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
24	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
25	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok

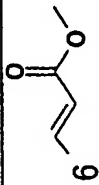

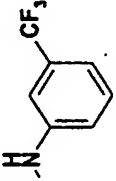
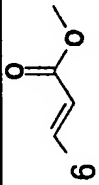
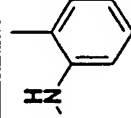
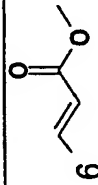
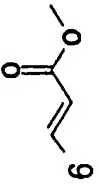
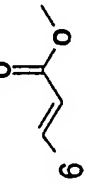
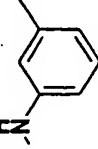
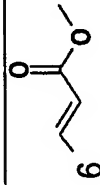
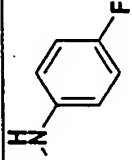
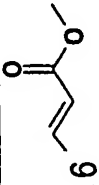
26	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
27	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	ok
28	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
29	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
30	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHCH(CH ₃) ₂	ok
31	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
32	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
33	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
34	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
35	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	ok

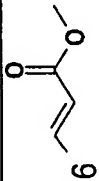
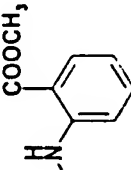
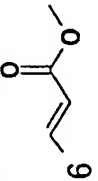
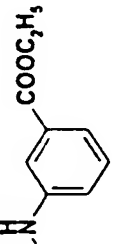
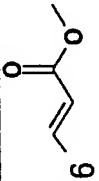
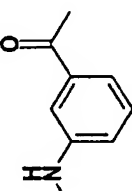
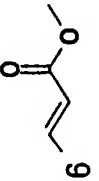
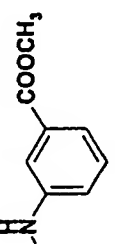
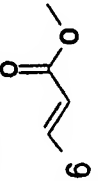
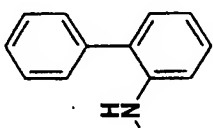
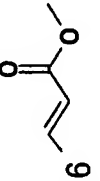
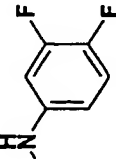
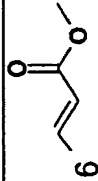
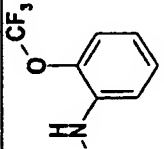
36	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
37	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
38	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
39	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
40	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
41	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
42	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok

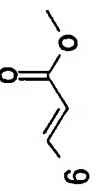
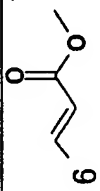
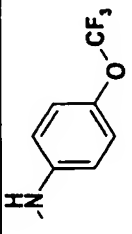
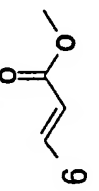
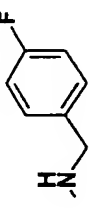
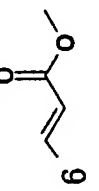
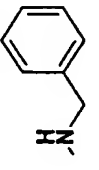
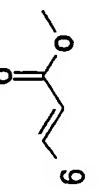

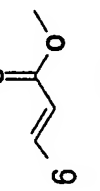
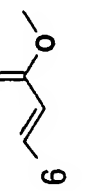
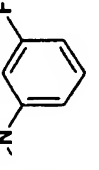
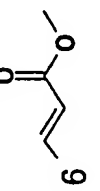
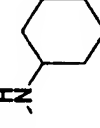
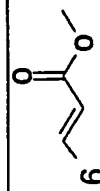
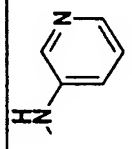
43	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	ok
44	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
45	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
46	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
47	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
48	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	ok
49	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
50	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
51	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
52	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok

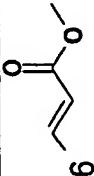
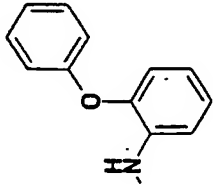
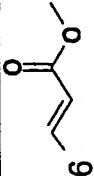
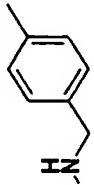

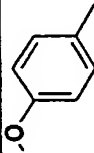
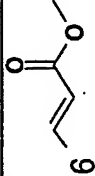
53	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
54	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
55	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
56	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
57	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
58	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
59	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NHCH ₂ COOC ₂ H ₅	ok
60	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok

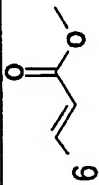

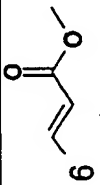
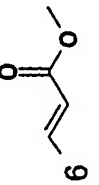
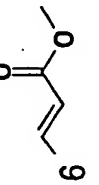
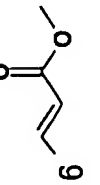
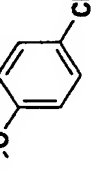
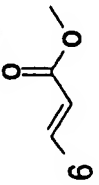
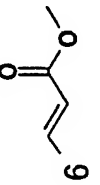
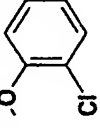
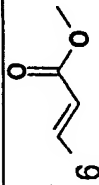
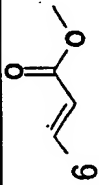
61	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
62	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
63	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
64	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
65	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
66	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
67	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok

68	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	ok
69	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
70	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
71	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NHCH(CH ₃) ₂	ok
72	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
73	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
74	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
75	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	ok

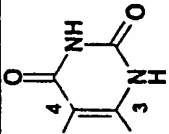
76	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
77	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
78	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
79	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
80	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
81	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
82	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok

83	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	ok
84	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
85	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
86	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
87	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
88	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	ok
89	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
90	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
91	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok

92	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
93	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
94	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCHF ₂	3	OCH ₃	ok
95	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCHF ₂	3	NHC ₂ H ₅	ok
96	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	O(CH ₂) ₂ CH ₃	ok
97	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
98	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	O(CH ₂) ₃ CH ₃	ok
99	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	ok
100	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	OC ₂ H ₅	ok
101	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	OCH ₂ C≡CCH ₃	ok
102	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
103	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	O(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	ok
104	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	O(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
105	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	O(CH ₂) ₂ CH ₃	ok

106	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
107	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	O(CH ₂) ₃ CH ₃	ok
108	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	ok
109	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	OC ₂ H ₅	ok
110	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
111	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	OCH ₂ C≡CCH ₃	ok
112	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
113	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	O(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	ok
114	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	O(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
115	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OC ₂ H ₅	3	OCH ₃	ok
116	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OC ₂ H ₅	3	NHC ₂ H ₅	ok

117	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	3	OCH ₃	ok
118	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
119	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₃ CH ₃	3	OCH ₃	ok
120	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₃ CH ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
121	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-N(CH ₃)TFA	3	OCH ₃	ok
122	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-N(CH ₃)TFA	3	NHC ₂ H ₅	ok
123	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-N(CH ₃) ₂ TFA	3	OCH ₃	ok
124	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-N(CH ₃) ₂ TFA	3	NHC ₂ H ₅	ok
125	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	NHCH ₃	ok
126	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	NHCH ₃	ok
127	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHCH ₃	ok
128	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	ok
129	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	NHCH ₃	ok
130	2,4-Cl ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	NHCH ₃	ok
131	2,4-Cl ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	NH(CH ₂) ₃ NH ₂ x TFA	ok

132	2-Cl-4,5-F ₂	2-H -	5-H	6-OCH ₃	3		ok
-----	-------------------------	-------	-----	--------------------	---	---	----

* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde.

Die Verbindungen der Form je Wirkungen auf den
Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur
Behandlung von Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein oder
5 in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika)
eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von
Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie sowie
Herzinfarkt, Myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten,
10 Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen,
Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose,
Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

15

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der
Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen
20 der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der
Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als
Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates,
Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der
Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in
25 einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.
Um die GP_a Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die
Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach
der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB,
Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen:
30 Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis
Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH
7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0,

100 mM KCl, 2,5 mM EDTA atz von 5 mg/ml Glykogen
auf eine Konzentration von substanzen wurden als 10
mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 µM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 µl
dieser Lösung wurden 10 µl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL
Glykogen, sowie 10 µl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase α (10 µg
Protein/ml) und 20 µl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der
Glykogenphosphorylase α Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch
Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40
Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat
mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm
D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen:
50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdät, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 %
Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60
Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur
Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-
Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.
Dieser Test wurde mit einer Konzentration von 10 µM der Prüfsubstanz durchgeführt,
um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase α in vitro durch die
Prüfsubstanz zu bestimmen.

20

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 μ M
2	96
3	53
4	89
7	100
13	103
14	70
21	75
26	61
42	55

Bsp.	% Inhibition bei 10 μ M
91	99
92	78
104	66
108	52
110	73
113	83
114	48
121	99
125	74

44	40
65	60
76	73
90	89

132	97

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Sie eignen sich damit insbesondere zur Prävention und Behandlung 5 von Diabetes Typ 2.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

10 Experimenteller Teil:

Beispiel 1:

1-{3-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-methoxy-phenyl}-3-methyl-harnstoff

15 a) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat

2-Chlor-4,5-difluorbenzamid wurde in Dichlormethan gelöst, mit 1,5 eq. Oxalylchlorid versetzt und 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeeengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b eingesetzt.

20

b) 1-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-3-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-harnstoff

4,0 g (23,8 mmol) 2-Methoxy-5-nitroanilin wurden in 10 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 5,2 g (23,8 mmol) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat versetzt. Es trat 25 eine leichte Erwärmung auf. Nach 15 Minuten bei Raumtemperatur wurde Diethylether zugegeben und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 6,6 g (79%) des gewünschten Produktes.

c) 1-(5-Amino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-harnstoff

2,0 g (5,2 mmol) 1-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-3-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-harnstoff wurden in 20 ml Essigsäureethylester/Methanol-Gemisch bei 70 °C mit 5,8 g (25,9 mmol) Zinnchlorid Hydrat versetzt. Nach 1 Stunde wurden 30 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon zugegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch basisch gestellt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Die Phasen wurden getrennt. Anschließend wurde die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Hochvakuum eingeeengt. Man erhielt 1,2 g (67 %) des gewünschten Produktes.

d) 1-{3-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-4-methoxy-phenyl}-3-methyl-harnstoff

600 mg (1,7 mmol) 1-(5-Amino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-harnstoff wurden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 69 mg (1,7 mmol) Methylisocyanat versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 638 mg (91 %) des gewünschten Produktes.

Beispiel 3:

20 3-[3-(2-Chloro-4-fluorobenzoyl)-ureido]-4-methoxycarbonylamino-benzoesäure

a) 2-Chlor-4-fluorbenzoylisocyanat

1,64 g (6 mmol) 2-Chlor-4-fluorbenzamid wurden in 3 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C und unter Stickstoffatmosphäre mit 0,8 ml (9,3 mmol) Oxalylchlorid versetzt und 9 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeeengt und ergab 1,17 g (5,8 mmol) des gewünschten Produktes das als Lösung in Dichlormethan (1 mmol in 1,7 ml Lösung) in Stufe b eingesetzt wurde.

30 b) 4-Amino-3-[3-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)-ureido]-benzoesäure

150 mg (1 mmol) 3,4-Diamir
gelöst und bei 0 °C mit 1 ml
Dichlormethan-lösung, hergestellt in Stufe a, versetzt. Der entstandene Niederschlag
wurde abgesaugt. Das Rohgemisch (500 mg) wurde mittels Säulenchromatographie
5 (Dichlormethan/Methanol = 98/2 bis 93/7) gereinigt. Man erhielt 80 mg (25 %) des
gewünschten Produktes.

c) 3-[3-(2-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-ureido]-4-methoxycarbonylamino-benzoesäure

10 28 mg (0,08 mmol) 4-Amino-3-[3-(2-chloro-4-fluoro-benzoyl)-ureido]-benzoesäure
wurden in 0,5 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 0,02 ml (0,24 mmol) Pyridin
und 0,007 ml Chlorameisensäuremethylester 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Man gab Wasser und Essigsäure hinzu und saugte den entstandenen Niederschlag
ab. Man erhielt 18 mg (55 %) des gewünschten Produktes.

15 Smp: Zersetzung > 400°C

Beispiel 54:

3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-
phenyl}-acrylsäuremethylester

20

a) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-nitro-phenyl}-acrylsäuremethylester

4,5 g (20,3 mmol) 3-(2-Amino-4-nitro-phenyl)-acrylsäuremethylester wurden mit 4,41 g
25 (20,3 mmol) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat (Beispiel 1 a) in 50 ml Acetonitril bei
50 °C für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt,
der Rückstand mit Diethylether verrührt und der entstandenen Feststoff abgesaugt.
Man erhielt 8,5 g (95 %) des gewünschten Produktes.

30 b) 3-{4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure-
methylester

8,5 g (19,3 mmol) 3-{2-[3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-nitro-phenyl}-acrylsäuremethylester wurde in Eisessig und konzentrierter Salzsäure (10:1) suspendiert und auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurden 8,85 g (135,3 mmol) Zinkpulver zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde abgekühlt, der Feststoff abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und mit 10 %iger Natriumhydrogenkarbonat Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Man erhielt 7,9 g (100 %) des gewünschten Produktes.

10 c) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäuremethylester

100 mg (0,24 mmol) 3-{4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäuremethylester wurden in 1 ml Acetonitril gelöst und mit 2-Trifluor-methyl-phenyl-isocyanat versetzt und 14 Stunden bei 60 °C geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und man erhielt 16 mg (11 %) des gewünschten Produktes.

Beispiel 110:

20 (E)-3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-(4-chloro-phenoxy-carbonyl-amino)-phenyl}-acrylsäuremethylester

100 mg (0,24 mmol) 3-{4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäuremethylester (Beispiel 54 b) wurden in 2 ml Dimethylformamid mit Kaliumkarbonat und Chlorameisensäure-4-chlorphenylester umgesetzt. Nach 4 Stunden wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach präparativer HPLC (Säule: Waters XterraTM MS C₁₈, 5 µm, 30x100 mm, Laufmittel: A: H₂O + 0,2 % Trifluoressigsäure, B: Acetonitril, Gradient: 2,5 Minuten 90 % A / 10 % B bis 17,5 Minuten 10 % A / 90 % B) erhielt man 12 mg (9 %) des gewünschten Produktes.

30

Beispiel 132:

1-(2-Chloro-4,5-difluoro-ben
quinazolin-7-yl)-harnstoff ,2,3,4-tetrahydro-

a) N-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-acetamide

5

41,1 g (0,3 mol) 4-Methoxy-2-methyl-phenylamine und 37 g (0,5 mol) Dimethyl-ethylamin wurden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 35,7 g (0,35 mol) Essigsäure-anhydrid unter Rühren versetzt. Dabei erwärmte sich die Lösung zum Sieden. Man rührte 1 Stunde bei Raumtemperatur und kühlte auf 0 °C ab. Der
10 entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mehrfach mit wenig kaltem Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Man erhielt 40 g (75 %) farblose Kristalle des gewünschten Produktes.

b) N-(4-Methoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-acetamide

15

34 g (0,19 mol) N-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-acetamide wurden bei –10 bis –15 °C in kleinen Portionen zu einer Mischung aus 40 ml Eisessig und 70 ml rauchende Salpetersäure gegeben. Dabei wurde so portioniert, dass die Temperatur nicht über –10 °C anstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Der
20 entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen. Man erhielt 22,5 g (53 %) des gewünschten Produktes.

c) 2-Acetylamino-5-methoxy-4-nitro-benzoesäure

25 11,2 g (50 mmol) N-(4-Methoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-acetamide und 8,5 g (62,5 mmol) wasserfreies Magnesiumsulfat wurden in 500 ml Wasser suspendiert und auf 85 °C erwärmt. Innerhalb von 30 Minuten wurde eine Lösung aus 21,8 g (138 mmol) Kaliumpermanganat in 250 ml Wasser zugetropft. Man rührte 3 Stunden bei 85 °C und filtrierte das heiße Reaktionsgemisch vom Braunstein ab. Dieser wurde dreimal mit
30 jeweils 100 ml Wasser ausgekocht. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden nochmals heiß filtriert und im Vakuum auf ca. 150 ml eingengt. Der Rückstand wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1-2 angesäuert und auf 0 °C abgekühlt. Das

entstandene Produkt wurde
getrocknet und ohne weitere

äthylether gewaschen,
ife umgesetzt.

d) 2-Amino-5-methoxy-4-nitro-benzoesäure

5

7,5 g 2-Acetylamino-5-methoxy-4-nitro-benzoesäure (Rohgemisches aus Stufe c) wurden in 50 ml Wasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure für 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Isopropanol = 9/1) gereinigt. Man
10 erhielt 3,1 g (50 %) des gewünschten Produktes.

e) 6-Methoxy-7-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

2,0 g (9,4 mmol) 2-Amino-5-methoxy-4-nitro-benzoesäure wurden in 20 ml Chloroform
15 und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 20 ml 20 %iger Phosgen Lösung (1,8 M in Toluol) versetzt. Nach 3 Stunden am Rückfluss wurden bei 60 °C erneut 10 ml Phosgen Lösung zugegeben und weitere 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Das Phosgen wurde abdestilliert und der Rückstand im Vakuum nach mehrmaliger Zugabe von Toluol eingeeengt. Man erhielt 2,2 g (100 %) des gewünschten Produktes.

20

f) 2-Amino-5-methoxy-4-nitro-benzamide

476 mg (2 mmol) 6-Methoxy-7-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione und 1,5 g (20 mmol) Ammoniumacetat wurden in 20 ml Essigsäure gelöst und 3 Stunden auf 105 °C
25 erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und langsam mit festem Natriumhydrogenkarbonat auf pH 7 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether verrieben und der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt. Man
30 erhielt 285 mg (68 %) des gewünschten Produktes.

g) 6-Methoxy-7-nitro-1H-quinazoline-2,4-dione

108 mg (0,5 mmol) 2-Amino wurden in 5 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Chloroform gelöst und mit Oxalylchlorid (Lösung in Toluol) versetzt. Man rührte 5 Stunden bei 60 °C und engte anschließend im Vakuum ein.
5 Nach Zugabe von Toluol wurde erneut eingeeengt. Man erhielt 120 mg (100 %) des gewünschten Produktes.

h) 7-Amino-6-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione

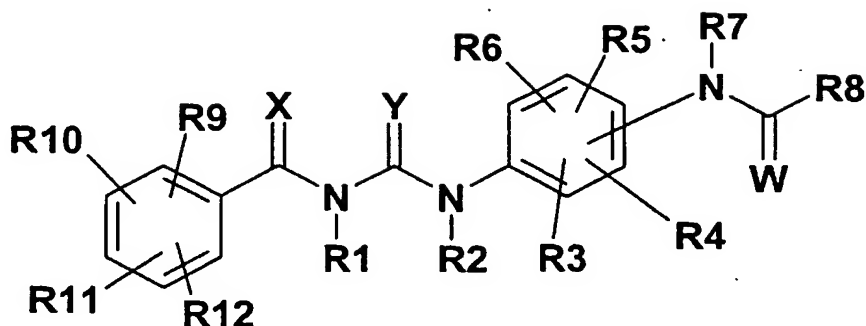
10 120 mg (0,5 mmol) 6-Methoxy-7-nitro-1H-quinazoline-2,4-dione wurden in einem Gemisch von 5 ml Tetrahydrofuran, 5 ml Methanol und 5 ml Essigsäure aufgenommen und 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Palladium Katalyse hydriert. Die Reaktionslösung wurde erwärmt um ausgefallenes Produkt zu lösen und warm vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und nach Zugabe von Toluol erneut
15 eingeeengt. Man erhielt 100 mg (100 %) des gewünschten Produktes.

i) 1-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-3-(6-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-harnstoff

20 100 mg (0,53 mmol) 7-Amino-6-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione wurden in 20 ml Acetonitril und 2 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon suspendiert und mit 200 mg (0,97 mmol) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat (Beispiel 1 a) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Sieden erhitzt, anschließend mit Methanol gequenscht und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril verrührt und der entstandene
25 Niederschlag wurde abfiltriert. Man erhielt 64 mg (30 %) des gewünschten Produktes.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

W, X, Y unabhängig von einander O oder S;

R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), (C₀-C₆)-Alkylen-N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

5

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

10

15

20

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

25

oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

30

- R16, R17 unabhängig von \exists Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;
- Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR₁₃ substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), OR₁₃ oder N(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann;
- R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OR₁₃ oder N(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR₁₃;
- R8 N(R₁₈)(R₁₉) oder OR₂₀;
oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;
- R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein können und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und

- Alkenyl mehrfach
 können, NH-C(r CN substituiert sein
 R15), C(=NR14)-
 N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl
 substituiert sein kann;
- 5 COOR13, CON-(R14)(R15), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-
 (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl,
 O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert
 sein kann;
- 10 oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2
 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei
 der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
 N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- 15
- R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-
 C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-
 C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Aryl
 mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
 20 (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und
 Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein
 können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-
 N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl
 substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl
 25 substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R6, R7, X
 30 und R8 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R6 H, Cl, CF₃, CH₃;

R7 H;

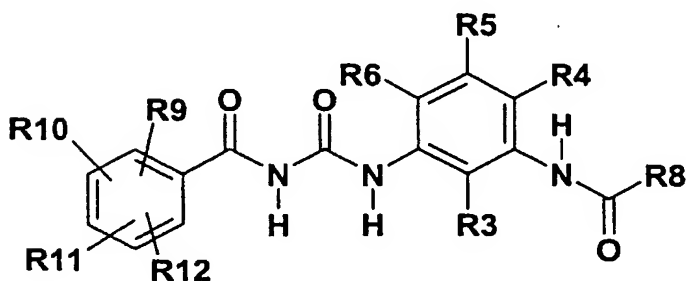
X O;

5

Y O, S;

R8 substituiertes oder unsubstituiertes NH-Phenyl.

- 10 2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin die Verbindungen die Struktur Ia besitzen



15

Ia

worin ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

- 20 R9 F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), (C₀-C₆)-Alkylen-N(R₁₄)(R₁₅), NH-COR₁₃, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br,
- 25

CN, OR13, R13

)N(R14)(R15) substituiert

sein kann;

R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN,

5 OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), (C₀-C₆)-Alkylen-N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

15

R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-

20 Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu

25

30 zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

- R6 F, Cl, Br, OH, (Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;
- 5
- 10
- 15
- R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;
- 20
- oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- 25
- 30 R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,

COO-(C₁-C₆)-Alkyl
(C₁-C₆)-Alkenyl-
oder NH₂;

henyl, COO-Phenyl, COO-
-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl

5 Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR₁₃ substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-
10 Alkylen-COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), OR₁₃ oder N(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann;

R₈ N(R₁₈)(R₁₉) oder OR₂₀;

oder R₈ und R₄ bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

15

R₁₈, R₁₉ unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein können und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

20

25

30

COOR₁₃, CON-(R₁₄)(R₁₅), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl,

O-(C₁-C₆)-Alkyl
sein kann;

N(R₁₄)(R₁₅) substituiert

oder die Reste R₁₈ und R₁₉ mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
5 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2
weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei
der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
N(R₁₆)(R₁₇) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

10 R₂₀ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-
C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-
C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkynyl, wobei Aryl
mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
15 (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und
Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein
können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-
N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl
substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl
substituiert sein kann;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze ,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R₆ und R₈
gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

25 R₆ H, Cl, CF₃, CH₃;

R₈ substituiertes oder unsubstituiertes NH-Phenyl.

30 3. Verbindungen der Formel Ia, gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass darin bedeuten

R9, R10, R11 unat

R12 H;

5 R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, COOR13;

10

R6 F, Cl, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, COOR13,

15

CON(R14)(R15), N(R14)(R15) sein können;

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann;

20 Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

25

R8 N(R18)(R19) oder OR20;

oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

30

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl,

(C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-
 (C₂-C₄)-alkinyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-alkyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-
 alkenyl, Heteroaryl-(C₂-C₄)-alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und
 Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl,
 5 NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅),
 COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein können und wobei Aryl
 mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und
 Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein
 10 können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-
 N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl
 substituiert sein kann;
 COOR₁₃, CON-(R₁₄)(R₁₅), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-
 (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl,
 15 O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert
 sein kann;

oder die Reste R₁₈ und R₁₉ mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2
 20 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei
 der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
 N(R₁₆)(R₁₇) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

R₂₀ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-
 25 C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-
 C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₂-C₄)-alkinyl, wobei Aryl
 mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und
 Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein
 30 können, NH-C(=NR₁₄)-N(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅), C(=NR₁₄)-
 N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl

substituiert sein

CN oder (C₁-C₆)-Alkyl

substituiert sein

sowie deren physiologisch verträgliche Salze ,

5

wobei Verbindungen der Formel Ia ausgenommen sind, in denen die Reste R₆ und R₈ gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R₆ H, Cl, CF₃, CH₃;

10

R₈ substituiertes oder unsubstituiertes NH-Phenyl.

4. Verbindungen der Formel Ia, gemäß Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

15

R₉, R₁₀, R₁₁ unabhängig von einander F oder Cl;

R₁₂ H;

20 R₁₃ unabhängig voneinander H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R₁, R₂ H;

R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander H, COOR₁₃;

25

R₆ Cl, OCF₃, COOR₁₃, N(R₁₄)(R₁₅), (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl mehrfach mit F, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein können;

30 R₁₄, R₁₅ (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R₁₃)₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R14 und R15
5 gliedrigen, ge-

so sie gebunden sind einem
bilden;

R8 N(R18)(R19) oder OR20;

5

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, wobei Alkyl durch COOR13, N(R13)₂ oder Phenyl substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F substituiert sein kann, O-Phenyl, Phenyl, Pyridyl oder COOR13 substituiert sein kann;

10

R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl oder Phenyl, wobei Phenyl mit Cl oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

20

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren

25 Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe,

30

- Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der β -Zellen, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH
- 5 (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein
- 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin),
- 10 Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.
8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
- 15 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und
- 20 Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer
- 25 Erscheinungen.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
- 30 13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger

vermischt wird und diese Mi
gebracht wird.

chung geeignete Form

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C275/54 C07D239/96 A61K31/17 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) page 10 -page 16; claims 1-12; table 1 ---	1,5-13
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) claims 1-12; tables 1,2 ---	1,8-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 224 (C-599), 24 May 1989 (1989-05-24) & JP 01 034953 A (AGURO KANESHO KK), 6 February 1989 (1989-02-06) abstract ---	1-3
A	EP 0 116 729 A (DUPHAR INT RES) 29 August 1984 (1984-08-29) claim 1 ---	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2003

Date of mailing of the international search report

06/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06934

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 167 197 A (DUPHAR INT RES) 8 January 1986 (1986-01-08) claim 1	1
A	EP 0 221 847 A (CIBA GEIGY AG) 13 May 1987 (1987-05-13) cited in the application claim 1	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06934

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02096864	A	05-12-2002	DE 10125567 A1	05-12-2002
			DE 10207369 A1	04-09-2003
			WO 02096864 A1	05-12-2002
			US 2003176497 A1	18-09-2003
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
			AU 6231801 A	17-12-2001
			BR 0111457 A	24-06-2003
			CA 2411082 A1	05-12-2002
			CN 1434796 T	06-08-2003
			CZ 20024003 A3	12-03-2003
			WO 0194300 A1	13-12-2001
			EP 1294682 A1	26-03-2003
			HU 0301749 A2	29-09-2003
			NO 20025879 A	29-01-2003
			SK 17252002 A3	02-05-2003
			US 2002151586 A1	17-10-2002
JP 01034953	A	06-02-1989	NONE	
EP 0116729	A	29-08-1984	AT 37869 T	15-10-1988
			AU 562260 B2	04-06-1987
			AU 2361484 A	26-07-1984
			BR 8400234 A	28-08-1984
			CA 1247644 A1	27-12-1988
			CS 8400527 A2	15-08-1985
			DD 219101 A5	27-02-1985
			DE 3378207 D1	17-11-1988
			DK 26884 A ,B,	25-07-1984
			EG 16736 A	30-08-1990
			EP 0116729 A2	29-08-1984
			ES 8503648 A1	16-06-1985
			GR 81738 A1	12-12-1984
			HU 35477 A2	29-07-1985
			IE 56589 B1	09-10-1991
			IL 70747 A	30-11-1986
			JP 1726227 C	19-01-1993
			JP 4014660 B	13-03-1992
			JP 59176242 A	05-10-1984
			KE 3857 A	05-05-1989
			KR 9108137 B1	10-10-1991
			NZ 206883 A	10-09-1986
			OA 7640 A	23-05-1985
			PH 20507 A	21-01-1987
			PL 245840 A1	21-05-1985
			PT 77991 A ,B	01-02-1984
			SU 1375125 A3	15-02-1988
			TR 23193 A	13-06-1989
			US 4665235 A	12-05-1987
			US 4710516 A	01-12-1987
			ZA 8400422 A	26-09-1984
			ZW 784 A1	11-04-1984
EP 0167197	A	08-01-1986	AT 40111 T	15-02-1989
			AU 571710 B2	21-04-1988
			AU 4449385 A	09-01-1986
			DE 3567642 D1	23-02-1989
			EG 17396 A	30-06-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0167197 A		EP 0167197 A1	08-01-1986
		ES 8604496 A1	01-07-1986
		JP 1887593 C	22-11-1994
		JP 6017357 B	09-03-1994
		JP 61018753 A	27-01-1986
		US 4783485 A	08-11-1988
EP 0221847 A	13-05-1987	AU 6447186 A	30-04-1987
		BR 8605258 A	28-07-1987
		DK 515386 A	30-04-1987
		EP 0221847 A2	13-05-1987
		ZW 21486 A1	23-09-1987
		JP 62106069 A	16-05-1987
		ZA 8608191 A	29-07-1987

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06934

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C275/54 C07D239/96 A61K31/17 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A,P	WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Seite 10 -Seite 16; Ansprüche 1-12; Tabelle 1	1,5-13
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Ansprüche 1-12; Tabellen 1,2	1,8-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 224 (C-599), 24. Mai 1989 (1989-05-24) & JP 01 034953 A (AGURO KANESHO KK), 6. Februar 1989 (1989-02-06) Zusammenfassung	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Oktober 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rufet, J

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 03/06934

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 116 729 A (DUPHAR INT RES) 29. August 1984 (1984-08-29) Anspruch 1 ---	1
A	EP 0 167 197 A (DUPHAR INT RES) 8. Januar 1986 (1986-01-08) Anspruch 1 ---	1
A	EP 0 221 847 A (CIBA GEIGY AG) 13. Mai 1987 (1987-05-13) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/06934

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02096864	A	05-12-2002	DE	10125567 A1	05-12-2002
			DE	10207369 A1	04-09-2003
			WO	02096864 A1	05-12-2002
			US	2003176497 A1	18-09-2003
<hr/>					
WO 0194300	A	13-12-2001	DE	10116768 A1	10-10-2002
			AU	6231801 A	17-12-2001
			BR	0111457 A	24-06-2003
			CA	2411082 A1	05-12-2002
			CN	1434796 T	06-08-2003
			CZ	20024003 A3	12-03-2003
			WO	0194300 A1	13-12-2001
			EP	1294682 A1	26-03-2003
			HU	0301749 A2	29-09-2003
			NO	20025879 A	29-01-2003
			SK	17252002 A3	02-05-2003
			US	2002151586 A1	17-10-2002
<hr/>					
JP 01034953	A	06-02-1989	KEINE		
<hr/>					
EP 0116729	A	29-08-1984	AT	37869 T	15-10-1988
			AU	562260 B2	04-06-1987
			AU	2361484 A	26-07-1984
			BR	8400234 A	28-08-1984
			CA	1247644 A1	27-12-1988
			CS	8400527 A2	15-08-1985
			DD	219101 A5	27-02-1985
			DE	3378207 D1	17-11-1988
			DK	26884 A ,B,	25-07-1984
			EG	16736 A	30-08-1990
			EP	0116729 A2	29-08-1984
			ES	8503648 A1	16-06-1985
			GR	81738 A1	12-12-1984
			HU	35477 A2	29-07-1985
			IE	56589 B1	09-10-1991
			IL	70747 A	30-11-1986
			JP	1726227 C	19-01-1993
			JP	4014660 B	13-03-1992
			JP	59176242 A	05-10-1984
			KE	3857 A	05-05-1989
			KR	9108137 B1	10-10-1991
			NZ	206883 A	10-09-1986
			OA	7640 A	23-05-1985
			PH	20507 A	21-01-1987
			PL	245840 A1	21-05-1985
			PT	77991 A ,B	01-02-1984
			SU	1375125 A3	15-02-1988
			TR	23193 A	13-06-1989
			US	4665235 A	12-05-1987
			US	4710516 A	01-12-1987
			ZA	8400422 A	26-09-1984
			ZW	784 A1	11-04-1984
<hr/>					
EP 0167197	A	08-01-1986	AT	40111 T	15-02-1989
			AU	571710 B2	21-04-1988
			AU	4449385 A	09-01-1986
			DE	3567642 D1	23-02-1989
			EG	17396 A	30-06-1989

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06934

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0167197 A		EP 0167197 A1	08-01-1986
		ES 8604496 A1	01-07-1986
		JP 1887593 C	22-11-1994
		JP 6017357 B	09-03-1994
		JP 61018753 A	27-01-1986
		US 4783485 A	08-11-1988
EP 0221847 A	13-05-1987	AU 6447186 A	30-04-1987
		BR 8605258 A	28-07-1987
		DK 515386 A	30-04-1987
		EP 0221847 A2	13-05-1987
		ZW 21486 A1	23-09-1987
		JP 62106069 A	16-05-1987
		ZA 8608191 A	29-07-1987

THIS PAGE BLANK (USPTO)

App. No. 10/795,863
Filed: March 8, 2004
Inventor: SCHOENAFINGER, et al.
Docket No. DEAV2003/0021 US NP
PRIOR ART